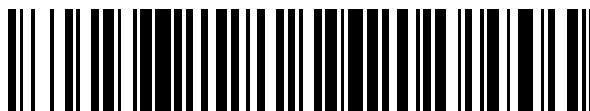


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 442**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/14** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61Q 7/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**C07B 59/00** (2006.01)  
**A61K 8/49** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2015 PCT/US2015/036890**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15196186**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2015 E 15810064 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3157926**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

**20.06.2014 US 201462015147 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.11.2019**

73 Titular/es:

**INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)**  
**430 East 29th Street, Suite 900**  
**New York, NY 10016, US**

72 Inventor/es:

**LI, PENG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 732 442 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos orgánicos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos inhibidores de PDE1 de Fórmula I como se describe a continuación, a procesos para su producción, a su uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades que incluyen trastornos de la vía intracelular del receptor de la dopamina D1, tales como, entre otras, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, depresión, narcolepsia, psicosis, daño en la función cognitiva, trastornos cardiovasculares o trastornos que se pueden mejorar a través de una mejor vía de señalización de la progesterona, por ejemplo, disfunción sexual femenina.

15 **Antecedentes de la invención**

Se han identificado once familias de fosfodiesterasas (PDE), pero se ha demostrado que solo las PDE de la Familia I, las fosfodiesterasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina (CaM-PDE), median en las vías de señalización tanto del calcio como de los nucleótidos cíclicos (por ejemplo, AMPc y GMPc). Los tres genes de CaM-PDE conocidos, PDE1A, PDE1B y PDE1C, se expresan todos en el tejido del sistema nervioso central de los seres humanos. El PDE1A se expresa en el cerebro a niveles altos en las capas del hipocampo CA1 a CA3 y en el cerebelo, y a nivel bajo en el cuerpo estriado. El PDE1B se expresa predominantemente en el cuerpo estriado, el giro dentado, el tracto olfativo y en la corteza prefrontal, ubicado junto con el receptor de la dopamina D1. En general, su expresión se correlaciona con regiones del cerebro que tienen altos niveles de inervación dopaminérgica. Aunque el PDE1B se expresa principalmente en el sistema nervioso central, también está presente en los neutrófilos, y se ha demostrado que participa en las respuestas inflamatorias en este tipo de células. El PDE1C se expresa de manera más ubicua en el cerebro, y se expresa en el corazón y el músculo liso vascular. Es una fosfodiesterasa importante en el miocito cardíaco humano.

Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos disminuyen la señalización intracelular del AMPc y del GMPc mediante la hidrólisis de estos nucleótidos cíclicos a sus respectivos 5'-monofosfatos (5'AMP y 5'GMP), ambos inactivos con respecto a las vías de señalización intracelular de los nucleótidos cíclicos. Las CaM-PDE desempeñan un papel fundamental en la mediación de la transducción de señales en las células cerebrales. En particular, dentro de una zona del cerebro conocida como los ganglios basales o el cuerpo estriado. Por ejemplo, la activación del receptor de glutamato de tipo NMDA y/o la activación del receptor de dopamina D2 producen un aumento de las concentraciones de calcio intracelular, lo que conduce a la activación de efectores tales como la quinasa II dependiente de la calmodulina (CaMKII) y la calcineurina y a la activación de las CaM-PDE, dando lugar a AMPc y GMPc reducidos. La activación del receptor de la dopamina D1, por otro lado, conduce a la activación de las adenilato ciclasas, dando lugar al aumento de AMPc. Este nucleótido cíclico, a su vez, activa la proteína quinasa A (PKA; proteína quinasa dependiente de AMPc). Se sabe que la producción de GMPc se produce en los tejidos implicados en la función cognitiva a través de diversas estimulaciones, tales como la producción de óxido nítrico inducida por los altos niveles de calcio intracelular y que posteriormente activan la proteína quinasa G (PKG; proteína quinasa dependiente de GMPc). PKG y PKA fosforilan los elementos de la vía de transducción de señales de cadena abajo, tales como DARPP-32 (dopamina y fosfoproteína regulada por AMPc) y la proteína de unión al elemento sensible al AMPc (CREB). El DARPP-32 fosforilado, a su vez, inhibe la actividad de la proteína fosfatasa-1 (PP-1), lo que aumenta el estado de fosforilación de las proteínas del sustrato, tales como el receptor de la progesterona (PR), que conduce a la inducción de respuestas fisiológicas. La señalización del receptor D1 se altera en la esquizofrenia, lo que contribuye al deterioro cognitivo de la enfermedad. El papel de AMPc y GMPc en la función cognitiva ha sido bien establecido en estudios con animales. Los estudios en roedores también han sugerido que la inducción de la síntesis de AMPc y GMPc a través de la activación de la dopamina D1 o el receptor de la progesterona aumenta la señalización de la progesterona asociada con varias respuestas fisiológicas, incluyendo la respuesta de lordosis asociada con la receptividad al apareamiento en algunos roedores. Véase Mani, *et al.*, *Science* (2000) 287: 1053.

Por lo tanto, las CaM-PDE pueden afectar a las vías de señalización reguladas por la dopamina y a otras vías de señalización intracelular en los ganglios basales (cuerpo estriado), incluyendo, entre otros, las vías de señalización intracelular de óxido nítrico, noradrenérgica, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor de NMDA, receptor de AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor de A2A), receptor de cannabinoides, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), DARPP-32 y endorfina.

La actividad de la fosfodiesterasa (PDE), en particular, la actividad de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), funciona en el tejido cerebral como un regulador de la actividad locomotora, y del aprendizaje y de la memoria. La PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferentemente en el sistema nervioso. Incluyendo, pero sin limitación, las vías de señalización del receptor de la dopamina D1, receptor de la dopamina D2, óxido nítrico, noradrenérgica, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor de NMDA, receptor de AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor de A2A), receptor de cannabinoides, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), endorfina y progesterona. Por ejemplo, la inhibición de la PDE1B debe actuar para potenciar el efecto de un agonista de la dopamina D1 mediante la protección de GMPc y AMPc de la

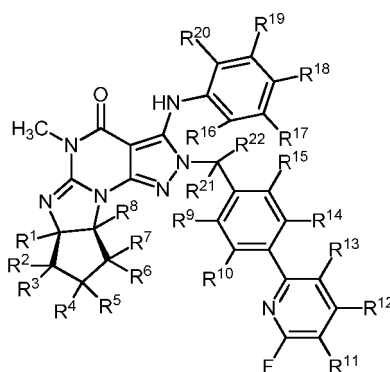
degradación, y debe inhibir de forma similar las vías de señalización del receptor de la dopamina D2, mediante la inhibición de la actividad de la PDE1, que es una consecuencia de los aumentos mediados por el receptor de D2 en el calcio intracelular. La elevación crónica de los niveles intracelulares de calcio está ligada a la muerte celular en numerosos trastornos, en particular, en las enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington, y en los trastornos del sistema circulatorio que conducen a la ictus y al infarto de miocardio. Los inhibidores de la PDE1 son, por tanto, potencialmente útiles en enfermedades caracterizadas por la actividad de señalización reducida del receptor de la dopamina D1, tales como la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, depresión, narcolepsia y deterioro cognitivo, tal como el deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia. Los inhibidores de la PDE1 también son útiles en enfermedades que pueden aliviarse mediante la potenciación de la señalización de la progesterona tales como la disfunción sexual femenina.

Existe, por tanto, la necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la actividad de PDE1.

### Sumario de la invención

La publicación anterior WO 2009/075784 desvelaba, entre otras, la (6aR,9aS)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-5-metil-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidrociclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona como un inhibidor de PDE1. Este compuesto experimenta un metabolismo significativo en varias posiciones, incluyendo el anillo de anilina y el anillo de ciclopentano. La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la que dicho metabolismo se atenúa mediante la sustitución de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio en ubicaciones clave descubiertas por los inventores.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> y de R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son cada uno independientemente H o D (deuterio, <sup>2</sup>H), y de R<sup>9</sup> a R<sup>15</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son cada uno H, siempre que al menos uno de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> y de R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> sea D, en forma libre o en forma de sal.

En realizaciones adicionales, la invención proporciona compuestos de Fórmula I como se describe en las siguientes fórmulas:

- 1.1 El compuesto de Fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es D, y uno cualquiera o más de R<sup>2</sup> a R<sup>8</sup> y R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son D;
- 1.2 El compuesto de Fórmula I o 1.1, en la que R<sup>8</sup> es D, y uno cualquiera o más de R<sup>1</sup> a R<sup>7</sup> y R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son D;
- 1.3 El compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.2, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son D, y uno cualquiera o más de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> a R<sup>8</sup> y R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son D;
- 1.4 El compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.3, en la que R<sup>18</sup> es D, y uno cualquiera o más de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> y R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son D;
- 1.5 El compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.4, en la que R<sup>1</sup> es D;
- 1.6 El compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.4, en la que R<sup>8</sup> es D;
- 1.7 El compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.4, en la que R<sup>18</sup> es D;
- 1.8 El compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.4, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>8</sup> son D;
- 1.9 El compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.4, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>18</sup> son D;
- 1.10 El compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.4, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>18</sup> son D;
- 1.11 El compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.4, en la que R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son todos D;
- 1.12 El compuesto de Fórmula I o 1.1-1.11, en la que el compuesto está en forma diastereomérica esencialmente pura (es decir, esencialmente libre de otros diastereómeros);
- 1.13 El compuesto de cualquiera de la Fórmula I o 1.1-1.11, en la que los sustituyentes restantes de R<sup>1</sup> a R<sup>22</sup> que no están definidos como D, son todos H;
- 1.14 El compuesto de Fórmula I o 1.1-1.11, en la que el compuesto tiene un exceso diastereomérico superior al 70 %, preferentemente superior al 80 %, más preferentemente, superior al 90 %, y lo más preferentemente,

superior al 95 %;

los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de Fórmula I o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.14, pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido. En la presente memoria  
 5 descriptiva, a menos que se indique lo contrario, se ha de entender que la expresión "Compuestos de la invención" abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo, forma libre o de sal de adición de ácido, o cuando los compuestos contienen sustituyentes ácidos, en forma de sal de adición de base. Los compuestos de la invención están destinados a su uso como productos farmacéuticos, por lo tanto, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o la  
 10 purificación de compuestos libres de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, también se incluyen. En una realización, el compuesto de Fórmula I está en forma de la sal del ácido toluenosulfónico.

La invención también proporciona métodos para fabricar los compuestos de la invención y los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos como los expuestos a continuación (en especial,  
 15 el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una actividad de señalización reducida del receptor de la dopamina D1), tales como la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, autismo, síndrome X frágil, ADHD, síndrome de las piernas inquietas, depresión, deterioro cognitivo, por ejemplo, deterioro cognitivo de la esquizofrenia, narcolepsia, enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas, lesiones y trastornos del sistema nervioso central y periférico (por ejemplo, lesión de la médula espinal, atrofia muscular espinal, lesión de las neuronas motoras, degradación del filamento axonal y enfermedades de las neuronas motoras, tales como esclerosis múltiple),  
 20 enfermedades cardiovasculares (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión, aterosclerosis), disfunción cardiovascular resultante de distrofia muscular (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne) y enfermedades que se pueden aliviar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona, tales como la disfunción sexual femenina, o una enfermedad o un trastorno tal como la psicosis o el glaucoma. Esta lista no pretende ser exhaustiva, y puede incluir otras enfermedades y trastornos según lo establecido a continuación.

En otra realización, La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en sal libre farmacéuticamente aceptable, o en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente  
 30 aceptable.

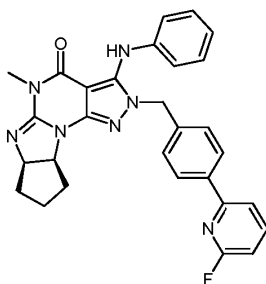
### Descripción detallada de la invención

#### *Métodos de preparación de los compuestos de la invención*

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando los métodos que se describen y se ilustran en el presente documento, y mediante métodos similares y mediante métodos conocidos  
 35 en la técnica química. Dichos métodos incluyen, aunque sin limitación, los descritos a continuación. Si no están disponibles en el mercado, los materiales de partida para estos procesos se pueden preparar mediante procedimientos que se seleccionan de la técnica química usando técnicas que son similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos. Pueden prepararse diversos materiales de partida, compuestos intermedios y/o compuestos de la invención usando métodos descritos o descritos de manera similar en los documentos WO 2006/133261, WO 2009/075784 y/o  
 40 WO 2013/192556.

Los compuestos de la invención pueden existir como diastereómeros, racematos, polimorfos, hidratos y/o solvatos. Algunos compuestos pertenecientes al alcance de la presente invención pueden contener uno o más centros  
 45 asimétricos. La presente invención incluye el uso de cualquiera de los estereoisómeros ópticamente puros, así como cualquier combinación de estereoisómeros.

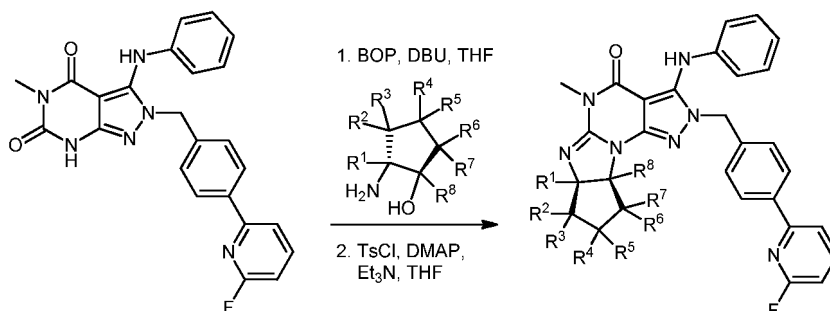
Los métodos sintéticos desvelados en los documentos WO 2009/075784 y WO 2013/192556 son particularmente  
 50 aplicables, ya que incluyen los métodos de preparación del compuesto de Fórmula I-B. Los expertos en la materia verán fácilmente cómo esos métodos son aplicables a la síntesis de los compuestos de la presente invención.



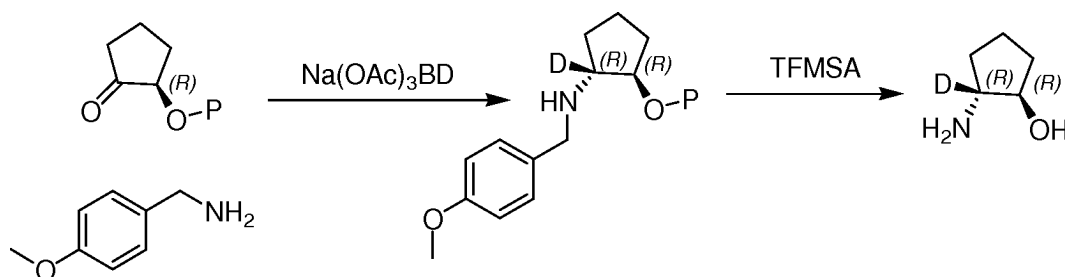
Fórmula I-B

55 Por ejemplo, los compuestos de la invención en los que uno cualquiera o más de R<sup>1</sup> a R<sup>9</sup> son D, pueden prepararse a

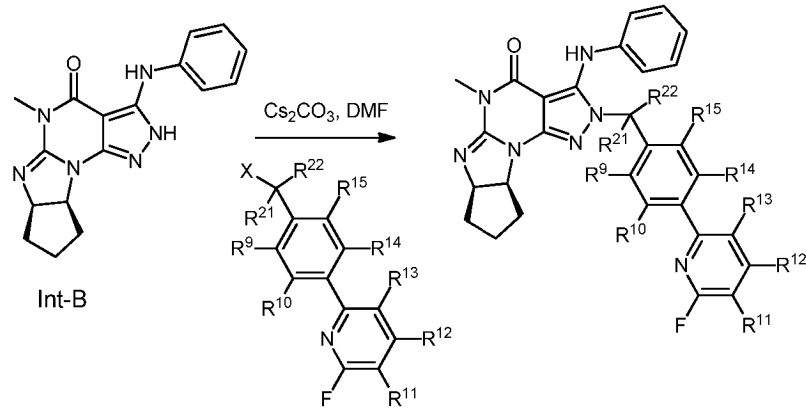
partir del aminociclopentanol correspondiente, de acuerdo con el método descrito en los documentos WO 2009/075784 o WO 2013/192556. Por ejemplo, haciendo reaccionar dicho aminociclopentanol, opcionalmente en forma de su sal ácida, con el producto intermedio A en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (reactivo de BOP), y una base, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF). El alcohol intermedio se cicla luego mediante el tratamiento con cloruro de toluenosulfonilo (TsCl) en presencia de una o más bases, tales como dimetilaminopiridina (DMAP) y trietilamina (TEA) en un disolvente, tal como THF. La reacción se resume en el siguiente esquema:



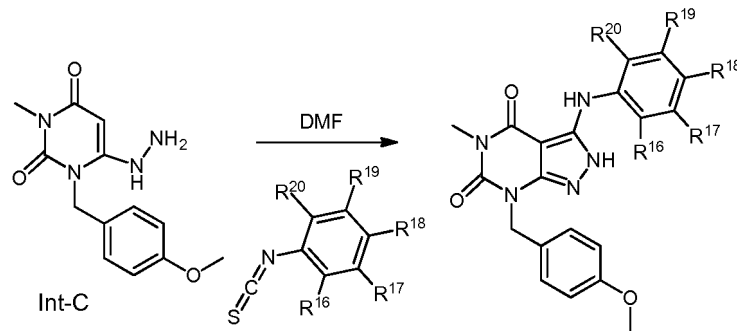
Los aminociclopentanoles requeridos pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el aminociclopentanol en el que R<sup>1</sup> es D puede prepararse a través de un procedimiento de aminación reductiva que usa un agente reductor, tal como triacetoxiborodeuteruro de sodio o borodeuteruro de sodio como agente reductor. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una (*R*)-2-hidroxiciclopentanona opcionalmente protegida con 4-metoxibencilamina en presencia de triacetoxiborodeuteruro de sodio, proporcionando la amina secundaria deuterada deseada, en la que P es el grupo protector. La reacción de la amina resultante con un ácido fuerte tal como el ácido trifluorometanosulfónico (TFMSA) producirá la eliminación del grupo 4-metoxibencilo y el grupo protector, proporcionando el aminociclopentanol deseado. Los expertos en la materia sabrán cómo elegir un grupo protector adecuado para el alcohol secundario, de modo que la desprotección pueda tener lugar durante la etapa de tratamiento con ácido (por ejemplo, un grupo *tert*-butildimetilsililo o un grupo *tert*-butoxicarbonilo). Como alternativa, los expertos en la materia podrían elegir un grupo protector que sobreviva a esta etapa. Si se desea, el producto intermedio protegido se puede purificar por HPLC quiral para mejorar la pureza óptica del producto final. La reacción se resume en el siguiente esquema:



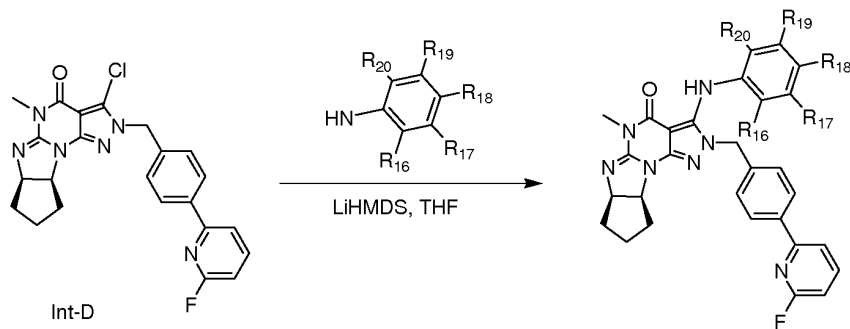
Como otro ejemplo, los compuestos en los que uno o más de R<sup>9</sup> a R<sup>15</sup> o R<sup>21</sup> a R<sup>22</sup> son D (no cubiertos por la invención) se pueden preparar a partir del correspondiente haluro de bencilo, de acuerdo con el método descrito en los documentos WO 2009/075784 o WO 2013/192556. Por ejemplo, haciendo reaccionar dicho haluro de bencilo con el producto intermedio B en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida o dimetilacetamida. El correspondiente haluro de bencilo se puede preparar mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia. La reacción se resume en el siguiente esquema:



5 Como otro ejemplo, los compuestos de la invención en los que uno cualquiera o más de R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son D pueden prepararse a partir del isotiocianato de fenilo correspondiente, de acuerdo con el método descrito en los documentos WO 2009/075784 o WO 2013/192556. Por ejemplo, haciendo reaccionar dicho isotiocianato de fenilo con el producto intermedio C en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida. El isotiocianato de fenilo correspondiente puede prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia. La reacción se resume en el siguiente esquema:



10 Como alternativa, los compuestos de la invención en los que uno cualquiera o más de R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son D pueden prepararse a partir de la anilina correspondiente, de acuerdo con el método descrito en los documentos WO 2009/075784 o WO 2013/192556. Por ejemplo, haciendo reaccionar dicha anilina con el producto intermedio D y una base fuerte, tal como hexametildisilazida de litio (LiHMDS), en un disolvente adecuado, tal como THF a temperatura elevada. Dicha reacción también se puede lograr mediante aminación catalítica usando un catalizador, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), y un ligando, tal como Xantphos. La anilina correspondiente puede prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia. La reacción se resume en el siguiente esquema:



*Métodos de uso de los compuestos de la invención*

25 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la interrupción o el daño de las vías mediadas por el AMPc y GMPc, por ejemplo, como resultado del aumento de la expresión de PDE1 o de la disminución de la expresión de AMPc y GMPc debido a la inhibición o niveles reducidos de inductores de la

síntesis de nucleótidos cíclicos, tales como la dopamina y el óxido nítrico (NO). Al prevenir la degradación de AMPc y GMPc mediante PDE1, aumentando así los niveles intracelulares de AMPc y GMPc, los compuestos de la invención potencian la actividad de los inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos.

5 La invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento de una cualquiera o más de las siguientes afecciones:

- 10 (i) Enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos del movimiento inducidos por fármacos;
- (ii) Trastornos mentales, que incluyen esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad bipolar, ansiedad, trastornos del sueño, por ejemplo, narcolepsia, deterioro cognitivo, por ejemplo, deterioro cognitivo de la esquizofrenia, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome X frágil, abstinencia de psicoestimulantes y adicción a las drogas;
- 15 (iii) Trastornos circulatorios y cardiovasculares, que incluyen enfermedad cerebrovascular, ictus, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, infarto de miocardio, cardiomiopatía, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar (por ejemplo, hipertensión de las arterias pulmonares, hipertensión de las venas pulmonares), disfunción cardiovascular debida a una distrofia muscular (por ejemplo, distrofia de Duchenne Becker, distrofia de las extremidades, distrofia miotónica o distrofia muscular de Emery-Dreifuss), y disfunción sexual y enfermedades cardiovasculares y trastornos relacionados según lo descrito en la solicitud internacional n.º PCT/US2014/16741, cuyo contenido se incorpora por referencia en el presente documento;
- (iv) Trastornos respiratorios e inflamatorios, que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias;
- 20 (v) Enfermedades que pueden aliviarse mediante la potenciación de la señalización de la progesterona, tales como disfunción sexual femenina;
- (vi) Una enfermedad o un trastorno tal como psicosis, glaucoma o presión intraocular elevada;
- (vii) Lesión cerebral traumática;
- (viii) Cualquier enfermedad o afección caracterizada por niveles bajos de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1; y/o
- 30 (ix) Cualquier enfermedad o afección caracterizada por una reducción en la actividad de señalización del receptor de la dopamina D1;
- (X) Lesiones y trastornos del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP) caracterizados, por ejemplo, por daño o pérdida de axones, neuronas o células gliales, tales como lesión de la médula espinal, atrofia muscular espinal, lesión del nervio craneal, lesión de las neuronas motoras, traumatismo cerebral, lesión relacionada con aneurisma cerebral, degradación del filamento axonal, lesión causada por epilepsia, lesión causada por inflamación, lesión causada por toxinas, lesión causada por radiación o quimioterapia, esclerosis múltiple, neuropatías periféricas, ciática, síndrome del túnel carpiano, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, síndrome de dolor neuropático, síndrome de salida torácica, u otros trastornos o lesiones que pueden ser tratados o prevenidos mediante crecimiento o regeneración axonal o neuronal, como se describe en la solicitud internacional n.º PCT/US2014/30412 que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite.

45 En una realización especialmente preferida, la invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento o profilaxis para la narcolepsia. En esta realización, los inhibidores de PDE1 pueden usarse como un único agente terapéutico, pero también pueden usarse en combinación o para la administración conjunta con otros agentes activos. Por lo tanto, la invención comprende además los compuestos para su uso en un método para tratar la narcolepsia que comprende administrar de manera simultánea, secuencial o contemporánea cantidades terapéuticamente eficaces de

- 50 (i) un inhibidor de PDE1, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, e
- (ii) un compuesto para potenciar la vigilia o regular el sueño, por ejemplo, seleccionado de (a) estimulantes del sistema nervioso central, por ejemplo, anfetaminas y compuestos similares a las anfetaminas, por ejemplo, metilfenidato, dextroanfetamina, metanfetamina y pemolina; (b) modafinilo; (c) antidepresivos, por ejemplo, tricíclicos (incluyendo imipramina, desipramina, clomipramina y protriptilina) e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (incluyendo fluoxetina y sertralina); y/o (d) gamma hidroxibutirato (GHB),

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite.

60 En otra realización, la invención proporciona además los compuestos para su uso en métodos de tratamiento o profilaxis de una afección que pueda aliviarse mediante la potenciación de la señalización de la progesterona que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite. Las enfermedades o afecciones que pueden mejorarse con la potenciación de la señalización de la progesterona incluyen, aunque sin limitación, disfunción sexual femenina, amenorrea secundaria (por ejemplo, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo), síndrome

premenstrual, parto prematuro, infertilidad, por ejemplo, infertilidad debida a abortos espontáneos repetidos, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, enfermedad autoinmunitaria, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata e hipotiroidismo. Por ejemplo, al potenciarse la señalización de la progesterona, los inhibidores de la PDE1 pueden usarse para estimular la implantación de óvulos a través de efectos en el revestimiento del útero y para ayudar a mantener el embarazo en mujeres propensas al aborto espontáneo debido a la respuesta inmunitaria al embarazo o la baja función de la progesterona. Los nuevos inhibidores de la PDE1, por ejemplo, como se describe en el presente documento, también pueden ser útiles para mejorar la eficacia de la terapia de reemplazo hormonal, por ejemplo, administrada en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas en mujeres posmenopáusicas, e hiperplasia o carcinoma de endometrio inducidos por estrógenos. Los métodos de la invención también son útiles para la reproducción de animales, por ejemplo, para inducir la receptividad sexual y/o el estro en un mamífero hembra no humano que se vaya a reproducir.

En esta realización, los inhibidores de PDE1 se pueden usar en los métodos anteriores de tratamiento o profilaxis como único agente terapéutico, pero también se pueden usar en combinación o para la administración conjunta con otros agentes activos, por ejemplo, en combinación con terapia de reemplazo hormonal. Por lo tanto, la invención comprende además un método para tratar trastornos que pueden mejorarse mediante la potenciación de la señalización de la progesterona, que comprende administrar de manera simultánea, secuencial o contemporánea cantidades terapéuticamente eficaces de

- (i) un inhibidor de PDE1, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, e
- (ii) una hormona, por ejemplo, seleccionada entre estrógeno y análogos de estrógenos (por ejemplo, estradiol, estriol, ésteres de estradiol), y progesterona y análogos de progesterona (por ejemplo, progestinas)

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite.

La invención también proporciona los compuestos para su uso en un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de la dopamina D1 en una célula o un tejido que comprende poner en contacto dicha célula o dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, suficiente para inhibir la actividad de PDE1.

La invención también proporciona los compuestos para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la PDE1, un trastorno de la vía de señalización intracelular del receptor de la dopamina D1 o trastornos que puedan aliviarse mediante la potenciación de la vía de señalización de la progesterona en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, que inhiba la PDE1, en el que la actividad de la PDE1 modula la fosforilación de DARPP -32 y/o del receptor AMPA GluR1.

En otro aspecto, la invención también proporciona los compuestos para su uso en un método para el tratamiento del glaucoma o de la presión intraocular elevada que comprende la administración tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la PDE1 de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en un vehículo oftálmicamente compatible con el ojo de un paciente que lo necesite. Sin embargo, el tratamiento puede incluir, como alternativa, una terapia sistémica. La terapia sistémica incluye un tratamiento que puede llegar directamente al torrente sanguíneo, o métodos de administración oral, por ejemplo.

La invención proporciona además una composición farmacéutica para un uso oftálmico tópico que comprende un inhibidor de PDE1; por ejemplo, una solución, suspensión, crema o pomada oftálmica que comprende un inhibidor de PDE1 de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, en forma de sal libre u oftálmicamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo oftálmicamente aceptable.

Opcionalmente, el inhibidor de PDE1 puede administrarse secuencial o simultáneamente con un segundo fármaco útil para el tratamiento del glaucoma o de la presión intraocular elevada. Cuando se administran dos agentes activos, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada agente puede estar por debajo de la cantidad necesaria para la actividad como monoterapia. Por consiguiente, una cantidad por debajo del umbral (es decir, una cantidad por debajo del nivel necesario para que la monoterapia sea eficaz) puede considerarse terapéuticamente eficaz y también puede denominarse, como alternativa, una cantidad eficaz. De hecho, una ventaja de administrar diferentes agentes con diferentes mecanismos de acción y diferentes perfiles de efectos secundarios puede ser reducir la dosis y los efectos secundarios de uno o ambos agentes, así como mejorar o potenciar su actividad como monoterapia.

La invención proporciona así los compuestos para su uso en el método de tratamiento de una afección seleccionada entre glaucoma y presión intraocular elevada que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad por debajo de un umbral, de un agente conocido por disminuir la presión intraocular concomitante, simultánea o secuencialmente con una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad por debajo de un umbral, de un inhibidor de PDE1 de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las



Fórmulas I o 1.1-1.14, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de modo que la cantidad del agente que se sabe que reduce la presión intraocular y la cantidad del inhibidor de PDE1 en combinación son eficaces para tratar la afección.

- 5 En una realización, uno o ambos de los agentes se administran por vía tópica en el ojo. Por lo tanto, la invención proporciona los compuestos para su uso en un método para reducir los efectos secundarios del tratamiento del glaucoma o de la presión intraocular elevada mediante la administración de una dosis reducida de un agente que se sabe que reduce la presión intraocular de forma concomitante, simultánea o secuencial con una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE1. Sin embargo, también pueden utilizarse métodos distintos de la administración tópica, tales como  
10 la administración terapéutica sistémica.

El agente o los agentes adicionales opcionales para su uso en combinación con un inhibidor de PDE1 pueden seleccionarse, por ejemplo, entre los fármacos existentes, por ejemplo, un tratamiento con prostaglandina, pilocarpina, epinefrina o bloqueador beta tópico, por ejemplo, con timolol, así como inhibidores de la anhidrasa carbónica administrados sistémicamente, por ejemplo, acetazolamida. También se pueden emplear inhibidores de la colinesterasa, tales como la fisostigmina y el ecotiopato, que tienen un efecto similar al de la pilocarpina. Los fármacos que se usan actualmente para tratar el glaucoma incluyen, por ejemplo,

1. Análogos de la prostaglandina, tales como latanoprost (Xalatan), bimatoprost (Lumigan) y travoprost (Travatan), que aumentan el flujo uveoescleral del humor acuoso. El Bimatoprost también aumenta el flujo trabecular.
2. Antagonistas tópicos del receptor beta-adrenérgico tales como timolol, levobunolol (Betagan) y betaxolol, que disminuyen la producción de humor acuoso en el cuerpo ciliar.
3. Agonistas alfa-2-adrenérgicos tales como la brimonidina (Alphagan), que funcionan mediante un mecanismo doble, disminuyendo la producción acuosa y aumentando el flujo de salida uveoescleral.
4. Simpaticomimético menos selectivos, tales como la epinefrina y la dipivefrina (Propine), que aumentan el flujo de humor acuoso a través de la malla trabecular y posiblemente a través de la vía de salida uveoescleral, probablemente, mediante una acción beta-2-agonista.
5. Agentes mióticos (para-simpaticomiméticos), tales como la pilocarpina, que funcionan mediante la contracción del músculo ciliar, tensando la malla trabecular y permitiendo un mayor flujo de salida del humor acuoso.
6. Inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como dorzolamida (Trusopt), brinzolamida (Azopt) y acetazolamida (Diamox), que reducen la secreción de humor acuoso al inhibir la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar.
7. La fisostigmina también se usa para tratar el glaucoma.

Por ejemplo, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de PDE1 de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y un agente seleccionado entre (i) los prostanoides, unoprostona, latanoprost, travoprost o bimatoprost; (ii) un agonista alfa adrenérgico tal como brimonidina, apraclonidina o dipivefrina; e (iii) un agonista muscarínico, tal como la pilocarpina, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la invención proporciona formulaciones oftálmicas que comprenden un inhibidor de PDE-1 de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, junto con bimatoprost, abrimonidina, brimonidina, Timolol o combinaciones de los mismos, en forma de sal libre u oftálmicamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo oftálmicamente aceptable. además de seleccionar una combinación, sin embargo, un experto en la materia puede seleccionar un agonista o antagonista selectivo del subtipo de receptor apropiado. Por ejemplo, para el agonista alfa adrenérgico, se puede seleccionar un agonista selectivo para un receptor alfa 1 adrenérgico o un agonista selectivo de un receptor alfa2 adrenérgico, tal como la brimonidina, por ejemplo. Para un antagonista del receptor beta-adrenérgico, se puede seleccionar un antagonista selectivo de  $\beta_1$  o  $\beta_2$  o  $\beta_3$ , dependiendo de la aplicación terapéutica apropiada. También se puede seleccionar un agonista muscarínico selectivo de un subtipo de receptor particular, tal como M1-M5.

50 El inhibidor de la PDE1 se puede administrar en forma de una composición oftálmica, que incluye una solución, una crema o una pomada oftálmica. La composición oftálmica puede incluir además un agente reductor de la presión intraocular.

En otro ejemplo más, los inhibidores de PDE1 desvelados pueden combinarse con una cantidad por debajo del umbral de un agente de reducción de la presión intraocular que puede ser una solución oftálmica de bimatoprost, una solución oftálmica de tartrato de brimonidina o una solución oftálmica de tartrato de brimonidina/maleato de timolol.

Además de los métodos mencionados anteriormente, también se ha descubierto sorprendentemente que los inhibidores de la PDE1 son útiles para tratar la psicosis, por ejemplo, cualquier afección caracterizada por síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios paranoicos o extraños, o lenguaje y pensamiento desorganizados, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante y manías, tales como en episodios maníacos agudos y trastorno bipolar. Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, se cree que los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos tales como la clozapina, tienen principalmente su actividad antagonista en el receptor de la dopamina D2. Los inhibidores de PDE1, sin embargo, actúan principalmente para mejorar la señalización en el receptor de la dopamina D1. Al potenciar la señalización del receptor de D1, los inhibidores de la PDE1 pueden aumentar la función del receptor de NMDA en varias regiones del cerebro, por ejemplo,

en las neuronas del núcleo accumbens y en la corteza prefrontal. Esta potenciación de la función se puede ver, por ejemplo, en los receptores de NMDA que contienen la subunidad NR2B, y puede ocurrir, por ejemplo, a través de la activación de la familia de quinasas Src y proteína quinasa A.

5 Por tanto, la invención proporciona los compuestos para su uso en un nuevo método para el tratamiento de la psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante y manías, tales como en episodios maníacos agudos y trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la fosfodiesterasa-1 (PDE1) de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesite.

10 Los inhibidores de PDE 1 se pueden usar en los métodos anteriores de tratamiento o profilaxis como único agente terapéutico, pero también se pueden usar en combinación o para la administración conjunta con otros agentes activos. Por lo tanto, la invención comprende además los compuestos para su uso en un método para tratar la psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante o manías, que comprende administrar de forma simultánea, secuencial o contemporánea cantidades terapéuticamente eficaces de:

20 (i) un inhibidor de PDE1 de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; e  
(ii) un antipsicótico, por ejemplo,

antipsicóticos típicos, por ejemplo,

25 butirofenonas, por ejemplo, Haloperidol (Haldol, Serenace), Droperidol (Droleptan);  
Fenotiazinas, por ejemplo, Clorpromazina (Torazina, Largactil), Flufenazina (Prolixin), Perfenazina (Trilafon), Proclorperazina (Compazina), Tioridazina (Mellaril), Trifluoperazina (Estelazina), Mesoridazina, Periciazina, Promazina, Triflupromazina (Vesprin), Levomepromazina (Nozinan), Prometazina (Fenergán), Pimozida (Orap);  
30 Tioxantenos, por ejemplo, Clorprotixeno, Flupentixol (Depixol, Fluanxol), Tiotixeno (Navane), Zuclopentixol (Clopixol, Acuphase);

Antipsicóticos atípicos, por ejemplo,  
Clozapina (Clozaril), Olanzapina (Zyprexa), Risperidona (Rispedal), Quetiapina (Seroquel), Ziprasidona (Geodon), Amisulprida (Solian), Paliperidona (Invega), Aripiprazol (Abilify), Bifeprunox; norclozapina, 4-fluoro-2-((1-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona y 2-((1-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona,

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesite.

40 En una realización particular, los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento o la profilaxis de la esquizofrenia.

Los compuestos de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, son particularmente útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, narcolepsia, glaucoma y disfunción sexual femenina.

45 En otro aspecto más, la invención proporciona un método para alargar o potenciar el crecimiento de las pestañas mediante la administración de una cantidad eficaz de un análogo de prostaglandina, por ejemplo, bimatoprost, de forma concomitante, simultánea o secuencial con una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE1 de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en el ojo de un paciente que lo necesite.

50 En otro aspecto más, la invención proporciona los compuestos para su uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de lesión cerebral traumática que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE1 de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesite. La lesión cerebral traumática (TBI) abarca tanto la lesión primaria como la lesión secundaria, incluyendo las lesiones cerebrales tanto focales como difusas. Las lesiones secundarias son cascadas múltiples, paralelas, interactivas e interdependientes de reacciones biológicas que surgen de procesos subcelulares diferenciados (por ejemplo, toxicidad debida a especies reactivas de oxígeno, sobrestimulación de los receptores de glutamato, afluencia excesiva de calcio y sobrerregulación inflamatoria) causada o agravada por la respuesta y el progreso inflamatorios tras la lesión inicial (primaria).

60 La presente invención proporciona:

(i) un compuesto de la Invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, según se ha descrito anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, para su uso en cualquier método, o en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección como se ha establecido anteriormente en el presente documento;

(ii) el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, según se ha descrito anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para tratar cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente en el presente documento;

5 (iii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, según se ha descrito anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente, e

10 (iv) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, según se ha descrito anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente.

Por tanto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, según se ha descrito anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o un compuesto de la invención en forma de composición farmacéutica (en la fabricación de un medicamento) para el tratamiento o tratamiento profiláctico de una o más de las siguientes enfermedades: esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y/o trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, deterioro cognitivo, por ejemplo, deterioro cognitivo de la esquizofrenia, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome X frágil, abstinencia de psicoestimulantes y/o adicción a las drogas; enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, hipertensión, hipertensión pulmonar, por ejemplo, hipertensión de las arterias pulmonares, disfunción cardiovascular debida a la distrofia muscular (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne) y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome premenstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo e/o hiperplasia y/o carcinoma de endometrio inducidos por estrógenos; y/o cualquier enfermedad o afección caracterizada por niveles bajos de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1; y/o por la actividad reducida de la señalización del receptor de la dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o afección que pueda ser mejorada por la potenciación de la señalización de la progesterona.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de uno o más de:

**a)** glaucoma, aumento de la presión intraocular,

**b)** psicosis, por ejemplo, cualquier afección caracterizada por síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios paranoicos o extraños, o lenguaje y pensamiento desorganizados, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante y manías, tales como en episodios maníacos agudos y trastorno bipolar,

**c)** lesión cerebral traumática y/o

**d)** trastornos neurodegenerativos centrales y periféricos, particularmente aquellos con componentes inflamatorios.

La expresión "compuestos de la invención" o "inhibidor de PDE1 de la invención" abarca todos y cada uno de los compuestos desvelados en el presente documento, por ejemplo, los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o 1.1-1.14, según se ha descrito anteriormente, en forma libre o en forma de sal.

Los términos "tratamiento" y "tratar" deben entenderse, por consiguiente, como la profilaxis y/o el tratamiento o la mejora de los síntomas de la enfermedad y/o el tratamiento de la causa de la enfermedad. En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de la enfermedad o del trastorno desvelado en el presente documento. En otra realización, la invención proporciona un método para la profilaxis de una enfermedad o un trastorno como se desvela en el presente documento.

Para los métodos de tratamiento, se pretende que la expresión "cantidad eficaz" abarque una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad o un trastorno específicos.

La expresión "hipertensión pulmonar" pretende incluir la hipertensión de las arterias pulmonares y la hipertensión de las venas pulmonares.

El término "paciente" incluye pacientes humanos o no humanos (es decir, animales). En una realización, la invención abarca tanto a seres humanos como a animales. En otra realización, la invención abarca a los animales no humanos. En otra realización, el término abarca al ser humano.

La expresión "que comprende", como se usa en la presente divulgación, pretende ser abierta y no excluir elementos o etapas de métodos adicionales no citados.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, narcolepsia, esquizofrenia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo de la esquizofrenia.

5 los compuestos de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, pueden usarse como un único agente terapéutico, pero también se pueden usar en combinación o para la administración conjunta con otros agentes activos. Por ejemplo, como los compuestos de la invención potencian la actividad de los agonistas de D1, tales como la dopamina, pueden administrarse simultánea, secuencial o contemporáneamente con medicamentos dopaminérgicos convencionales, tales como la levodopa y los adyuvantes de levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B), agonistas de la dopamina y anticolinérgicos, por ejemplo, en el tratamiento de un

10 paciente con enfermedad de Parkinson. Además, los nuevos inhibidores de la PDE1, por ejemplo, como se describe en el presente documento, también pueden administrarse en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas para potenciar la eficacia de la terapia de reemplazo hormonal, o el tratamiento de la hiperplasia o del carcinoma de endometrio inducidos por estrógenos.

15 Las dosis empleadas en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad o afección particular que se vaya a tratar, del compuesto de la invención usado en particular, del modo de administración y de la terapia que se desean. Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, incluyendo la vía oral, vía parenteral, vía transdérmica o por inhalación, pero preferentemente se administran por vía oral. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios, por ejemplo, para el

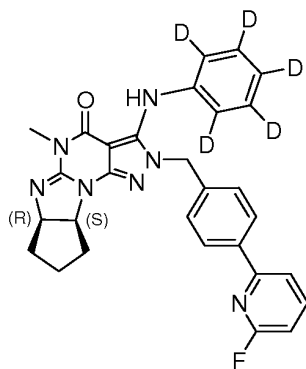
20 tratamiento de enfermedades como las que se han expuesto anteriormente en el presente documento, en la administración oral a dosis del orden de aproximadamente 0,01 a 2,0 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo, seres humanos, una dosis diaria indicada para la administración oral estará en el intervalo de aproximadamente 0,75 a 150 mg, administrada convenientemente una vez, o en dosis divididas 2 a 4 veces, diariamente o en forma de liberación sostenida. Las formas de dosificación unitaria para la administración oral, por lo tanto, por ejemplo, pueden comprender de aproximadamente 0,2 a 75 o 150 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 o 2,0 a 50, 75 o 100 mg

25 de un compuesto de la invención, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención se pueden preparar usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Así pues, las formas farmacéuticas orales

30 pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares.

**Ejemplo 1.** (6aR,9aS)-5-Metil-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterofenilamin)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)-bencil)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidrociclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



35 A una solución de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (200 mg, 0,444 mmol) y 2,3,4,5,6-pentadeuterioanilina (162 µl, 1,8 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (3 ml), se añade LiHMDS (1,0 M en THF, 0,89 ml) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta 75 °C durante un período de 90 min, y luego se calienta a 75 °C durante una hora. La mezcla se enfría con un baño de hielo y luego se inactiva mediante la adición de 0,2 ml de agua. Tras evaporarse el disolvente, el residuo se disuelve en DMF y luego se filtra con un microfiltro de 0,45 µm. El filtrado recogido se purifica con un sistema de HPLC semipreparativa usando un gradiente de acetonitrilo al 0-70 % en agua que contiene ácido fórmico al 0,1 % durante 16 min, dando

40 (6aR,9aS)-5-metil-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterofenilamin)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)-bencil)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidrociclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona en forma de una sal de formiato, que se disuelve en acetato de etilo, se basifica con 12,5 ml de carbonato de sodio al 5 % y luego se extrae con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica combinada se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 4,5 ml de THF y luego se filtra a través de un microfiltro de 0,45 µm. El filtrado se evapora a sequedad y se seca más al vacío, dando

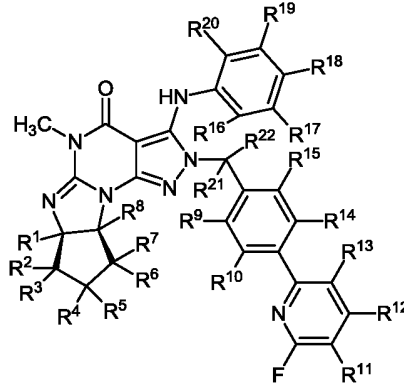
50 (6aR,9aS)-5-metil-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterofenilamin)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)-bencil)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidrociclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona en forma de un sólido blanco (185,8 mg, rendimiento del 81,6 %), RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88-7,77 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,82-4,68 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,27 (dd, J =

ES 2 732 442 T3

12,4, 5,7 Hz, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,91-1,67 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 1H). MS (ESI)  $m/z$  513,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

- 5
- en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup>, y de R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son cada uno independientemente H o D (deuterio, <sup>2</sup>H), y de R<sup>9</sup> a R<sup>15</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son cada uno H, siempre que al menos uno de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> y de R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> sea D, en forma libre o en forma de sal.
- 10
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es D, y uno cualquiera o más de R<sup>2</sup> a R<sup>8</sup> y R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son D.
- 15
3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R<sup>8</sup> es D, y uno cualquiera o más de R<sup>1</sup> a R<sup>7</sup> y R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son D.
- 20
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son D, y uno cualquiera o más de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> a R<sup>8</sup> y R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son D.
- 25
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R<sup>18</sup> es D, y uno cualquiera o más de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> y R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son D.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>1</sup> es D, R<sup>8</sup> es D, R<sup>18</sup> es D, R<sup>1</sup> y R<sup>8</sup> son D, R<sup>1</sup> y R<sup>18</sup> son D o R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>18</sup> son D.
- 30
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>16</sup> a R<sup>20</sup> son todos D.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, mezclada con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.
- 35
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como un medicamento.
- 40
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en un método de tratamiento de cualquiera de las siguientes afecciones: enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos del movimiento inducidos por fármacos, depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, deterioro cognitivo, por ejemplo, deterioro cognitivo de la esquizofrenia, demencia, síndrome de Tourette, autismo, trastornos neurodegenerativos centrales y periféricos, síndrome X frágil, abstinencia de psicoestimulantes, drogadicción, enfermedad cerebrovascular, ictus, angina, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, aterosclerosis, cardiomiopatía, disfunción cardiovascular debida a distrofia muscular, disfunción sexual, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome premenstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia o carcinoma de endometrio inducidos por estrógenos, glaucoma, aumento de la presión intraocular, psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante y manías, tales como en episodios maníacos agudos y trastorno bipolar, lesión cerebral traumática, y/o cualquier enfermedad o afección caracterizadas por niveles bajos de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o
- 50

GMPc) en células que expresan PDE1 y/o por la actividad reducida de la señalización del receptor de la dopamina D1, y/o cualquier enfermedad o afección que puedan ser mejoradas por la potenciación de la señalización de la progesterona, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto o de la composición a un paciente que lo necesite.

5 11. El compuesto o la composición para su uso en el método de la reivindicación 10 en donde la afección es la enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo de la esquizofrenia o narcolepsia.

10 12. El compuesto o la composición para su uso en el método de la reivindicación 11, en donde la afección es la narcolepsia, y en donde el método comprende además:

administrar uno o más compuestos seleccionados entre estimulantes del sistema nervioso central, modafinilo, antidepresivos y gamma hidroxibutirato, a un paciente que lo necesite; o

15 administrar uno o más compuestos seleccionados entre estradiol, estriol, ésteres de estradiol, progesterona y progestinas, a un paciente que lo necesite.

20 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento del glaucoma o la presión intraocular elevada, que comprende la administración tópica de una cantidad eficaz del compuesto, en un vehículo oftálmicamente compatible, en el ojo de un paciente que lo necesite.

25 14. Un método para alargar o potenciar el crecimiento de las pestañas que comprende la administración de una cantidad eficaz de un análogo de prostaglandina, por ejemplo, bimatoprost, de forma concomitante, simultánea o secuencial con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.